



⑮ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 101 63 106 A 1**

⑤① Int. Cl. 7:  
**A 61 L 27/02**  
A 61 F 2/00  
A 61 L 31/02

②① Aktenzeichen: 101 63 106.5  
②② Anmeldetag: 24. 12. 2001  
④③ Offenlegungstag: 10. 7. 2003

**DE 101 63 106 A 1**

⑦① Anmelder:  
Universität Hannover, 30167 Hannover, DE;  
Medizinische Hochschule Hannover, 30625  
Hannover, DE  
  
⑦④ Vertreter:  
GRAMM, LINS & PARTNER, 38122 Braunschweig

⑦② Erfinder:  
Bach, Friedrich-Wilhelm, Prof. Dr.-Ing., 30916  
Isernhagen, DE; Kaese, Volker, Dipl.-Ing., 30161  
Hannover, DE; Wirth, Carl-Joachim, Prof. Dr., 30916  
Isernhagen, DE; Windhagen, Henning, Priv. Doz.  
Dr., 30159 Hannover, DE; Witte, Frank, Dr., 30625  
Hannover, DE

⑤⑥ Entgegenhaltungen:  
DE 197 31 021 A1  
US 36 87 135 A  
EP 09 66 979 A2

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ⑤④ Medizinische Implantate, Prothesen, Protheseteile, medizinische Instrumente, Geräte und Hilfsmittel aus einem halogenid-modifizierten Magnesiumwerkstoff
- ⑤⑦ Durch die Verwendung eines durch Modifikation mit Halogeniden in seiner Korrosivität veränderten Magnesiumwerkstoffs können medizinische Implantate, Prothesen bzw. Protheseteile und medizinische Instrumente, Geräte und Hilfsmittel, insbesondere OP-Bestecke und -Werkzeuge, für den Einsatz im und am menschlichen oder tierischen Körper hergestellt werden, deren Korrosionswiderstand bis hin zur vollständigen Korrosionsfestigkeit einstellbar ist.

**DE 101 63 106 A 1**

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung eines speziellen, in seiner Korrosivität veränderten Magnesiumwerkstoffs für die Herstellung medizinischer Implantate für den Einsatz im oder am menschlichen oder tierischen Körper, Protheseteile, Prothesen, medizinischer Instrumente, Geräte und Hilfsmittel, sowie diese Implantate, Prothesen, Instrumente, Geräte und Hilfsmittel selbst.

[0002] Die Erfindung bezieht sich im weiteren Sinne auf resorbierbare Implantate, die zur Freisetzung von Medikamenten oder als Befestigungselemente im Hart- und Weichgewebe Anwendung finden.

[0003] Resorbierbare Implantate werden bis dato durch Polymere dargestellt. Diese weisen jedoch zwei gravierende Nachteile auf: Zum einen werden bei der Freisetzung körperschädliche Weichmacher freigesetzt, zum anderen sind die mechanischen Eigenschaften der Polymere unbefriedigend.

[0004] Bereits seit Beginn des 20. Jahrhunderts ist bekannt, dass Implantate aus Magnesium und seinen Legierungen Vorteile mit sich bringen, da sie leicht resorbierbar und biokompatibel sind. Die Resorbierbarkeit im Körper erfolgt auf Grund der Korrosion von Magnesium in salinen Immersionen. Der essentielle Charakter für die Körperfunktionen und das Ausschwemmen von Überdosen über die Harnwege qualifizieren Magnesium als Implantatbasiswerkstoff mit hoher physiko-chemischer Biokompatibilität. Die durchschnittliche Verteilung in der Körpermasse liegt bei 470 mg/kg, die empfohlene Tagesdosis bei 200 bis 300 mg/d  $MgSO_4$ . Weiterhin wirkt Magnesium antiarrhythmisch und senkt den Blutdruck sowie die Schmerzempfindlichkeit. Die maximale Dosis für eine Kurzinfusion in einen Menschen, Masse 75 kg, liegt bei 57,6 mg Reinmagnesium. Das Blutplasma enthält z. B. 107 mMol/l, der Magensaft 160 mval/l an Magnesiumchloridionen, so dass Magnesium in diesen salinen Immersionen korrodieren und so metallische sowie mechanisch belastbare aber biodegradable Temporärimplantate ermöglichen wird.

[0005] Die Entwicklungen der ersten Mg-Periode vor dem zweiten Weltkrieg (Verbrugge 1933, McBride 1938, Lambotte 1932) konnten keine Legierungen zur Verfügung stellen, die ausreichend langsam korrodieren und somit körperverträglich nur geringe Mengen Wasserstoff entwickeln. Die Entwicklungen der zweiten Mg-Periode während des kalten Krieges (Stroganov, DE-OS 19 53 241) brachten korrosionsfestere Legierungen, deren prinzipiell vorhandener Cadmium-Zuschlag das Knochenanwachsen beschleunigen sollte, aufgrund seiner Toxizität jedoch unter anthropologischen Aspekten in den westlichen Industrienationen nicht implantierbar wäre. Diese Legierungen waren jedoch in ihrer Korrosionsgeschwindigkeit stark gehemmt und entwickelten Wasserstoff in einem körperverträglichen Maße.

[0006] Weitere neuere Magnesiumlegierungen für resorbierbare Implantate enthalten Seltene Erden, vorzugsweise neben Lithium. Mit diesen Legierungen wird die Resorption des Implantats bereits deutlich verzögert, es kommt jedoch auch mit diesen Materialien immer noch zu sichtbarer Wasserstoffentwicklung und Gastaschen im Gewebe. Für viele Anwendungen ist die Korrosionsrate der seltenerdenthaltigen Legierungen noch zu hoch, da die mit der Resorption verbundenen Festigkeitsverluste im Heilungs- oder Gewebenaufbildungsprozess zu früh eintreten.

[0007] Es besteht daher ein Bedürfnis an resorbierbaren Magnesiumwerkstoffen für medizinische Implantate mit gegenüber den bisher bekannten Werkstoffen verzögerter Resorption. Besonders vorteilhaft wäre es, wenn die Resorption an Einsatzort und Einsatzzweck angepasst werden

könnte.

[0008] Magnesiumimplantate besitzen gegenüber Stahl- und Titanimplantaten außerdem große Vorteile bezüglich ihrer mechanischen Eigenschaften, insbesondere ihrer Festigkeit. Bei direkter Verbindung des Implantats mit menschlichem Knochen ist eine "angepasste Festigkeit" des Implantatwerkstoffs an die Knochenfestigkeit erwünscht. Gerade Magnesiumlegierungen besitzen im Vergleich mit Knochen ähnliche E-Module, so dass man der angestrebten Isoelastizität zwischen Implantat und Knochen näher kommen kann.

[0009] Es besteht daher auch ein hohes Bedürfnis für vollständig korrosionsresistente Magnesiumwerkstoffe, die für Dauerimplantate, Prothesen und mit Körperflüssigkeit und/oder Körpergeweben in Kontakt kommende medizinische Instrumente und Geräte eingesetzt werden könnten.

[0010] Die Aufgabe der Erfindung besteht daher darin, Magnesiumwerkstoffe für medizinische Implantate, Prothesen bzw. Protheseteile und medizinische Instrumente und Geräte, insbesondere OP-Bestecke und -Werkzeuge, zu finden, deren Korrosionswiderstand bis hin zur vollständigen Korrosionsfestigkeit einstellbar ist.

[0011] Diese Aufgabe wird durch die Verwendung eines durch Modifikation mit Halogeniden in seiner Korrosivität veränderten Magnesiumwerkstoffs für die Herstellung medizinischer Implantate, Protheseteile, Prothesen und medizinischer Instrumente, Geräte und Hilfsmittel gelöst.

[0012] Die bisher bekannten Magnesiumwerkstoffe sind schnell oder mittelfristig resorbierbar. Durch Modifikation mit Halogeniden wird der Korrosionswiderstand erhöht, und zwar umso mehr je höher die Halogenidionen-Konzentration in dem Werkstoff insgesamt oder der Werkstückoberfläche ist. Der Korrosionswiderstand kann so angepasst werden, dass die für den Einsatzzweck gewünschte Resorption eingestellt werden kann. Ab einem Fluoridionenanteil von ca. 10 bis 12 at% kann der Werkstoff oder der mit dieser Konzentration beaufschlagte Bereich als über die Lebensdauer des Implantats, der Prothese oder des medizinischen Instruments oder Geräts vollständig korrosionsfest angesehen werden. Auf diese Weise können auch für Dauerimplantate, Prothesen, Protheseteile, Instrumente, Geräte usw. die vorteilhaften mechanischen Eigenschaften von Magnesiumwerkstoffen genutzt werden.

[0013] Für medizinische Geräte, insbesondere chirurgische Instrumente und Geräte wie z. B. OP-Bestecke, -Werkzeuge und -Geräte weist der hier verwendete halogenidmodifizierte Magnesiumwerkstoff ebenfalls beträchtliche Vorteile auf, denn er ist nicht magnetisch so dass daraus hergestellte Instrumente und Geräte u. a. für Operationen im Wirkungsbereich eines Kernspintomographen verwendet werden können. Der Werkstoff stellt sich gleichzeitig gut im Röntgenbild dar und ist daher auch beim Einsatz des Computertomographen gut geeignet.

[0014] Die Modifikation der als solches bekannten Magnesiumwerkstoffe erfolgt gemäß dieser Erfindung durch das Zulegieren von Halogen mit Hilfe von salzförmigen Halogenverbindungen, nämlich von Halogeniden. Das Einbringen der Halogenide und damit der Halogenidionen in den Werkstoff kann im Zuge üblicher Legierungsverfahren erfolgen.

[0015] Bevorzugt werden Fluoride verwendet. Neben den Fluoriden werden insbesondere die den Fluoriden ähnlichen Chloride eingesetzt.

[0016] Als Fluoride werden vorzugsweise solche Metallfluoride und komplexen Metallfluoride verwendet, die thermodynamisch instabiler als  $MgF_2$ ,  $CaF_2$  und  $LiF$  sind, so dass sich im Verlauf der Legierungsbildung  $MgF_2$ ,  $CaF_2$  und  $LiF$  bilden können. Bevorzugt werden  $AlF_3$ ,  $KBF_4$  und  $Na_3AlF_6$  verwendet. Die Konzentration der Fluoride in dem

Magnesiumwerkstoff wird vorzugsweise auf 1 bis 15 at% F, weiter vorzugsweise 1,5 bis 2,5 at% eingestellt.

[0017] Die Salze können über verschiedene Routen in den Magnesiumwerkstoff eingebracht werden, so z. B. mittels Gaslegierens, schmelzflüssigen Legierens, mechanischen Legierens, Schleuderguss, Reaktionsmahlen sowie Diffusionslegieren, die hier stellvertretend für weitere Techniken genannt werden. Der halogenmodifizierte Werkstoff kann wie für Magnesiumwerkstoffe bekannt zusätzlich behandelt werden, beispielsweise durch thermomechanische Verfahren, durch sequentielles Strangpressen, Homogenisieren und Auslagern. Das Material kann spanend oder formgebend bearbeitet werden, z. B. durch Walzen, Drehen, Schmieden oder Stanzen.

[0018] Beim Diffusionslegieren werden Halbzeuge über eine bestimmte Zeit unter erhöhtem Druck und erhöhter Temperatur behandelt. Vorzugsweise werden Halbzeuge aus einem Magnesiumwerkstoff, d. h. aus Reinmagnesium oder einer Magnesium-Basislegierung, in ein Halogenid, vorzugsweise Aluminiumfluorid ( $\text{AlF}_3$ ), eingebettet und bei Temperaturen von bis zu  $850^\circ\text{C}$ , vorzugsweise um  $420^\circ\text{C}$ , z. B. über 24 Stunden diffusionslegiert. Zu den Diffusionslegierungsverfahren gehört das Pulvereinpackverfahren. Wie mit Hilfe von Tauchversuchen in aggressivem, synthetischem Meerwasser nachgewiesen werden konnte, werden durch das Diffusionslegieren korrosionsstabile Deckschichten ausgebildet, die im pH-Intervall zwischen 3 und 14 schützen.

[0019] Das Schmelzlegieren wird erfindungsgemäß mit einem Zuschlag von Halogeniden zur Metallschmelze durchgeführt, vorzugsweise unter Zusatz von 1 bis 15 at% F, weiter vorzugsweise 1,5 bis 2,5 at% F. In bevorzugter Ausführung wird  $\text{AlF}_3$  verwendet.

[0020] In Weiterbildung der Erfindung kann der mit Halogenid modifizierte Magnesiumwerkstoff auf die Metalloberfläche eines Werkstücks aufgebracht werden, insbesondere durch Aufdampfen oder durch Metallspritz- oder Sintertechniken auf vorgefertigte Implantate, Prothesen und medizinische Instrumente und Geräte. U. a. geeignet sind CVD- oder PVD-Verfahren, thermisches Spritzen im Lichtbogen oder Plasma sowie das Co-Strangpressen.

[0021] Als Magnesiumwerkstoff wird im Rahmen dieser Erfindung reines Magnesium oder eine Magnesiumlegierung, die Anteile von Lithium und/oder Calcium und/oder Aluminium und/oder Seltenen Erden enthält, verwendet.

[0022] Sowohl Magnesium als auch Calcium und Lithium bilden stabile Halogenide aus, die an der Oberfläche eines Werkstücks eine gegen Korrosion schützende Deckschicht bilden können. Beispielsweise entstehen bei Verwendung des derzeit bevorzugten  $\text{AlF}_3$  als Prozesssalz während des Legierens die thermodynamisch stabileren Salze  $\text{MgF}_2$ ,  $\text{CaF}_2$  und  $\text{LiF}$ .

[0023] Bevorzugt enthält der Magnesiumwerkstoff Lithium in einem Anteil von 0 bis 7 mas%, Aluminium in einem Anteil von 0 bis 16 mas%, Calcium in einem Anteil von 0 bis 5 mas% und Seltene Erden, vorzugsweise Cer und/oder Neodym und/oder praseodym, in einem Anteil von 0 bis 8 mas% und Yttrium in einem Anteil von 0 bis 7 mas%.

[0024] Als halogenmodifizierbare Basiswerkstoffe kommen insbesondere LAE 442 ( $\text{MgLi}_4\text{Al}_4\text{SE}_2$  mas%),  $\text{MgY}_4\text{SE}_3\text{Li}_{2,4}$  mas%,  $\text{MgLi}_{12}$  at%,  $\text{MgLi}_{40}$  at%,  $\text{MgCa}_{30}$  at%, AZ31 und AZ91 in Betracht.

[0025] Die seltenen Erden enthaltenden Magnesium- und Magnesium-Lithium-Legierungen sind selbst bereits durch den Einfluss der seltenen Erden korrosionsgehemmt und können durch zusätzliches Auflegieren mit Halogeniden, insbesondere Fluoriden noch korrosionsresistenter gemacht werden. Als solches schneller korrodierende Magnesium-

Basiswerkstoffe benötigen einen höheren Anteil an Fluoridbeimengung um einen vergleichbaren Effekt zu erzielen. Durch geeignete Auswahl der Legierungspartner lassen sich praktisch korrosionsresistente Werkstoffe erhalten.

[0026] Die Erfindung umfasst medizinische Implantate, insbesondere Befestigungselemente für Knochen, beispielsweise Schrauben, Platten oder Nägel, Anker, Stifte, Pacer, Cages, Knöpfe, Cerclagen, chirurgisches Nahtmaterial, wie Fäden oder Drähte, Folien und Netze (u. a. für die Wund- oder Bruchversorgung), Wund-, Naht- und Darmklammern, Gefäßclips, Abrasivpartikel für Wasserstrahlschneiden, Prothesen im Bereich des Hart- und Weichgewebes, zugehörige Protheseteile und medizinische Instrumente und Geräte, insbesondere OP-Bestecke, -Werkzeuge und Geräte, die zumindest teilweise aus den vorstehend beschriebenen, mit Halogeniden modifizierten Magnesiumwerkstoffen bestehen, oder die wenigstens an Teilen ihrer Oberfläche mit halogeniden modifiziert sind. Bevorzugt ist eine Modifikation mit bis zu 15 at% F.

[0027] Die eingesetzten Fluormengen sind für den Stoffwechsel wegen der geringen Freisetzung unkritisch; bei den praktisch korrosionsstabilen Legierungen mit höherem Fluoranteil wird Fluor nur vernachlässigbar über längere Zeiträume freigesetzt.

[0028] Im folgenden wird ein Beispiel für einen erfindungsgemäß zu verwendenden halogenmodifizierten Magnesiumwerkstoff gegeben.

#### Beispiel

[0029] Basiswerkstoff LAE442 ( $\text{MgLi}_4\text{Al}_4\text{SE}_2$  mas%), durch schmelzflüssiges Legieren mit 2 at%  $\text{AlF}_3$  im Tiegel aufgelegt.

[0030] Die fluormodifizierte Legierung weist einen um Faktor 10 besseren Korrosionswiderstand in aggressiven Elektrolyten (synthetisches Meerwasser als Untersuchungsmedium, vergleichbare Ergebnisse mit 5%iger NaCl-Lösung) und bereits im Gusszustand befriedigende mechanische Kennwerte auf:

$R_{p0,2} = 80 \text{ MPa}$

$R_m = 180 \text{ MPa}$

$A_5 = 8\%$ .

#### Patentansprüche

1. Verwendung eines durch Modifikation mit Halogeniden in seiner Korrosivität veränderten Magnesiumwerkstoffs für die Herstellung medizinischer Implantate, Protheseteile, Prothesen, medizinischer Instrumente, Geräte und Hilfsmittel für den Einsatz im oder am menschlichen oder tierischen Körper.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass für die Modifikation Fluoride oder Chloride, vorzugsweise Fluoride, verwendet werden.
3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Fluoride  $\text{KBF}_4$ ,  $\text{Na}_3\text{AlF}_6$  oder  $\text{AlF}_3$  eingesetzt werden.
4. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration der Fluoride im dem Magnesiumwerkstoff auf 1 bis 15 at% F, vorzugsweise 1,5 bis 2,5 at% F, eingestellt wird.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Modifikation mit Halogeniden durch Diffusionslegieren oder Schmelzlegieren erfolgt.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der mit Halogenid modifizierte Magnesiumwerkstoff auf die Metalloberfläche

eines Werkstücks aufgebracht wird, insbesondere durch Aufdampfen oder durch Metallspritz- oder Sintertechniken auf vorgefertigte Implantate, Prothesen und medizinische Geräte.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Magnesiumwerkstoff reines Magnesium ist oder eine Magnesiumlegierung, die Anteile von Lithium und/oder Calcium und/oder Aluminium und/oder Seltenen Erden enthält.

8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Magnesiumwerkstoff Lithium in einem Anteil von 0 bis 7 mas%, Aluminium in einem Anteil von 0 bis 16 mas%, Calcium in einem Anteil von 0 bis 5 mas% und Seltene Erden, vorzugsweise Cer und/oder Neodym und/oder Praseodym, in einem Anteil von 0 bis 8 mas% und Yttrium in einem Anteil von 0 bis 7 mas% enthält.

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der mit Fluoriden modifizierte Magnesium-Basiswerkstoff LAE 442 (MgLi<sub>4</sub>Al<sub>4</sub>SE<sub>2</sub> mas%), MgY<sub>4</sub>SE<sub>3</sub>Li<sub>2,4</sub> mas%, MgLi<sub>12</sub> at%, MgLi<sub>40</sub> at%, MgCa<sub>30</sub> at%, AZ31 oder AZ91 ist.

10. Medizinisches Implantat, welches zumindest teilweise aus einem mit Halogeniden modifizierten Magnesiumwerkstoff besteht.

11. Medizinisches Implantat nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Magnesiumwerkstoff ein mit Halogeniden modifiziertes Reinmagnesium ist oder eine mit Halogeniden modifizierte Magnesiumlegierung, die Anteile von Lithium und/oder Calcium und/oder Aluminium und/oder Seltenen Erden enthält.

12. Medizinisches Implantat nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Magnesiumwerkstoff bis zu 15 at%, vorzugsweise 1,5 bis 2,5 at% Halogenid, vorzugsweise Fluorid, enthält.

13. Prothese oder Protheseteil, welche zumindest teilweise aus einem mit Halogeniden modifizierten Magnesiumwerkstoff besteht.

14. Prothese oder Protheseteil nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Magnesiumwerkstoff ein mit Halogeniden modifiziertes Reinmagnesium ist oder eine mit Halogeniden modifizierte Magnesiumlegierung, die Anteile von Lithium und/oder Calcium und/oder Aluminium und/oder Seltenen Erden enthält.

15. Prothese oder Protheseteil nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Magnesiumwerkstoff bis zu 15 at%, vorzugsweise 1,5 bis 2,5 at% Halogenide, vorzugsweise Fluorid, enthält.

16. Medizinisches Instrument, Gerät oder Hilfsmittel, welches zumindest teilweise aus einem mit Halogeniden modifizierten Magnesiumwerkstoff besteht.

17. Medizinisches Instrument, Gerät oder Hilfsmittel nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Magnesiumwerkstoff ein mit Halogeniden modifiziertes Reinmagnesium ist oder eine mit Halogeniden modifizierte Magnesiumlegierung, die Anteile von Lithium und/oder Calcium und/oder Aluminium und/oder Seltenen Erden enthält.

18. Medizinisches Instrument, Gerät oder Hilfsmittel nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass der Magnesiumwerkstoff bis zu 15 at% Halogenide, vorzugsweise 1,5 bis 2,5 at% Halogenide, vorzugsweise Fluoride, enthält.